



①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Patentschrift
⑩ DE 42 16 496 C 2

⑤① Int. Cl.⁵:
A 61 L 27/00
A 61 F 2/28
A 61 K 31/70

②① Aktenzeichen: P 42 16 496.6-45
②② Anmeldetag: 19. 5. 92
④③ Offenlegungstag: 25. 11. 93
④⑤ Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 22. 9. 94

DE 42 16 496 C 2

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

⑦③ Patentinhaber:

Sattel, Werner, Prof. Dr.med., 37085 Göttingen, DE;
Allphamed Arzneimittel-GmbH, 37081 Göttingen, DE

⑦④ Vertreter:

Rehberg, E., Dipl.-Ing., Pat.-Anw., 37085 Göttingen

⑦② Erfinder:

Sattel, Werner, Prof. Dr.med., 37085 Göttingen, DE;
Machoczek, Horst, 37130 Gleichen, DE

⑤⑥ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht gezogene Druckschriften:

DE	34 14 924 A1
DE	32 06 726 A1
DE	28 07 132 A1
CH	6 62 948
EP	01 47 021 A1
WO	86 01 113 A1

⑤④ Verwendung eines Plombenkörpers zum Einsetzen in eine Knochenhöhle, insbesondere in den Markraum
eines Röhrenknochens

BEST AVAILABLE COPY

DE 42 16 496 C 2

Beschreibung

Die Erfindung bezieht sich auf die Verwendung eines Plombenkörpers zum Einsetzen in eine Knochenmarkhöhle, insbesondere in den Markraum eines Röhrenknochens, aus zumindest einer körpervertäglichen Substanz. Solche Plombenkörper, manchmal auch als Stopper bezeichnet, dienen dazu, die Knochenhöhle abzusperren, um beim nachfolgenden Einbringen eines knetbaren oder dickflüssigen Zements eine Raumbegrenzung zu haben, um eine gewisse Verdichtungswirkung verbunden mit einer Verankerung des Zements in der spongiösen Knochenstruktur zu erreichen. So erhält die dann eingesetzte Prothese, beispielsweise Hüftprothese, in dem hinreichend verankerten Zement ihren Halt.

Plombenkörper der eingangs beschriebenen Art sind z. B. aus der Zeitschrift "Arch Orthop Trauma Surg" (1988), Seiten 50 bis 53, "Improved Cementation in Total Hip Replacement" oder auch aus einem Prospekt der Fa. ALLO PRO, CH-6313 Cham "Polyäthylen-Markraumsperre nach Stühmer/Weber" bekannt. Bei der Zementverankerung von Stülprothesen in langen Röhrenknochen treten eine Reihe typischer Probleme auf, die für den Langzeiterfolg von entscheidender Bedeutung sind. Hierzu gehört die möglichst lückenlose Füllung der Knochenhöhle mit Zement, die Verhinderung der Durchsetzung des Zements mit Blut sowie die Verhinderung des unkontrollierten Wegfließens des Zements beim Einbringen der Prothese. Zur Behebung dieser Probleme dient der Plombenkörper aus Polyäthylen, der in verschiedenen Größen, insbesondere Durchmesser, hergestellt wird. Wird ein solcher Plombenkörper vor der Einbringung des Zements benutzt, so ergibt sich vorteilhaft auch eine gute Verzahnung zwischen Zement und Knochen und eine Spaltenbildung im Bereich der Rückseite des Prothesenstiels wird vermieden. Bei der Anwendung wird der Durchmesser der Knochenhöhle mit Meßkonen gemessen und danach der Plombenkörper mit dem entsprechenden Durchmesser ausgewählt und eingesetzt. Solche Plombenkörper weisen jedoch nicht nur die oben beschriebenen Vorteile auf, sondern besitzen auch entsprechende Nachteile. So wird der Plombenkörper in der Knochenhöhle lokal festgehalten und ändert seine Lage nicht mehr. Er behindert hierdurch eine gewünschte Sekundärverklebung des Zements und der Prothese, wenn sich über längere Zeit die Verhältnisse in der Knochenhöhle ändern.

Ein weiteres Problem ist die Entfernung des Plombenkörpers aus Polyäthylen bei einem notwendigen Schaftwechsel. Diese Entfernung kann nur unter Knochenverlust, d. h. Spaltung des Knochens, ermöglicht werden. Auch bildet das Kunststoffmaterial des Plombenkörpers einen Ansatzpunkt für pathogene Keime. Es bildet sich dabei eine Schutz- und Schleimschicht auf dem Plombenkörper aus, der wiederum die Therapie behindert.

Es ist auch bekannt, einen solchen Plombenkörper aus Eigenknochen des Patienten zu bilden, z. B. aus dem entfernten Hüftkopf. Ein solches Transplantat bildet dann eine knöcherne Barriere beim Einbringen des Zements und dem Einsetzen der Prothese. Auch damit wird die gewünschte Sekundärverklebung behindert.

Die CH-PS 662 948 zeigt einen Plombenkörper zum Einsetzen in eine Knochenhöhle, um diese zu verschließen. Der Plombenkörper besteht aus einer Calciumphosphatverbindung und weist eine Druckfestigkeit von nicht weniger als 500×10^5 Pa auf. Ein solcher Plombenkörper weist eine ausgezeichnete Anpaßbarkeit an und Verträglichkeit mit lebendem Gewebe auf.

Er verursacht keine merklichen Entzündungen, selbst wenn er während langer Dauer als Implantat in der Knochenmarkhöhle eines lebenden Körpers verbleibt. Als Calciumphosphatverbindungen können Tricalciumphosphat, Hydroxylapatit, Tetracalciumphosphat und Gemische davon eingesetzt werden, weil diese Verbindungen keine Entzündungen verursachen und ausgezeichnete Verträglichkeit gegenüber lebendem Gewebe aufweisen. Ein solcher Plombenzapfen wird an einer Stelle in der Knochenhöhle fixiert, die etwas tiefer liegt als die Länge des Schaftes des künstlichen Hüftgelenks, um die Knochenmarkhöhle abzuschließen. Dadurch wird verhindert, daß der in die Knochenhöhle eingefüllte Knochenzement tiefer in die Knochenhöhle eindringt, wenn der Schaft des künstlichen Hüftgelenks in diese eingesetzt wird. Infolgedessen wird durch das Einfügen des Schaftes ein erhöhter Druck im Innern der Knochenhöhle ausgebildet, so daß der die Knochenhöhle ausfüllende Knochenzement unter erhöhtem Druck auf den Schaft und die Innenwand der Höhle aufgebracht wird und innig an der Oberfläche des Schaftes und der Innenwand der Knochenhöhle haftet, so daß eine zuverlässige Fixierung des Schaftes gewährleistet ist, nachdem der Zement verfestigt ist. Der Plombenkörper kann durch Sintern einer Calciumphosphatverbindung hergestellt werden, wobei die gesinterte Masse dann entsprechend bearbeitet wird, um einen Plombenkörper mit gewünschter Gestalt und gewünschten Abmessungen herzustellen. Nachteilig an diesem bekannten Plombenkörper ist, daß er als Implantat in der Knochenhöhle verbleibt und dadurch die gewünschte Sekundärverklebung des Zementes und der Prothese behindert, wenn in der Knochenhöhle im Laufe der Zeit beispielsweise ein Knochenabbau entlang der inneren Oberfläche erfolgt.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, einen Plombenkörper der eingangs beschriebenen Art zu schaffen, durch den es einerseits möglich ist, die lückenlose Füllung der Knochenhöhle mit Zement zu ermöglichen, bei dem andererseits die gewünschte Sekundärverklebung nicht behindert wird.

Erfindungsgemäß wird dies durch die Verwendung eines Plombenkörpers zum Einsetzen in eine Knochenhöhle, insbesondere in den Markraum eines Röhrenknochens, aus resorbierbarem Tricalciumphosphat, einem Bindemittel und Wasser zum temporären Abschießen der Knochenhöhle beim Einsetzen einer einzuzementierenden Prothese erreicht.

Damit wird ein Plombenkörper geschaffen, der die Eigenschaft hat, gezielt, d. h. in einer vorher zu bestimmenden Zeitspanne, resorbiert zu werden. Ein solcher Plombenkörper erfüllt, wie ein Plombenkörper aus Polyäthylen, seine Aufgabe während der Operation, während er andererseits in einer gewünschten Zeitspanne nach der Operation resorbiert wird, so daß eine Sekundärverklebung nicht behindert wird.

Als Bindemittel bei der Herstellung des Plombenkörpers kann Gelatine, Polyvinylpyrrolidon oder ein Polylactid Verwendung finden.

Besonders vorteilhaft ist es, wenn der Plombenkörper zusätzlich ein Antibiotikum aufweist, welches gezielt und örtlich nahe an der behandelten Stelle an den Patienten abgegeben wird. Als Antibiotikum kann eines aus

der Gruppe der Aminoglycoside, insbesondere Gentamycinsulfat, Verwendung finden.

Das Tricalziumphosphat kann in einem Anteil von 80 bis 99%, das Bindemittel in einem Anteil von 18 bis 0,5% und das Wasser in einem Anteil von 2 bis 0,5% vorgesehen sein. Höhere Tricalziumphosphate ergeben längere Auflösezeiten des Plombenkörpers in der Größenordnung von Stunden bis Tage und Resorptionszeiten von Tagen bis Wochen. Niedrige Tricalziumphosphatgehalte im Plombenkörper ergeben kürzere Auflösezeiten, etwa in der Größenordnung von Stunden, in denen der Zerfall des Plombenkörpers eintritt. Die zugehörigen Resorptionszeiten betragen auch hier Tage bis Wochen.

Das Antibiotikum kann mit einem Anteil im Bereich von 50 bis 500 mg — insbesondere in einem Anteil von etwa 100 bis 300 mg — im Plombenkörper vorgesehen sein. Ein solcher Plombenkörper mit einem Medikament, insbesondere Antibiotikum, kann jedoch nicht nur in den Markraum eines Röhrenknochens eingesetzt werden. Es ist auch möglich, einen solchen Plombenkörper in eine künstlich zu schaffende Knochenhöhle einzusetzen, um die örtliche gezielte Medikamentenabgabe zu erreichen.

Die Herstellung eines solchen Plombenkörpers ist wie folgt möglich:

Tricalziumphosphat wird in einen Planetenrührer eingebracht. Es wird Gentamycinsulfat zugegeben und gemischt. Gelatine als Bindemittel wird in kaltes toxisches Wasser eingerührt und im Wasserbad unter Erwärmen bei 80°C gelöst. Die klar gelöste Gelatine wird mit dem Tricalziumphosphat-Gentamycinsulfat-Gemisch unter Rühren im Planetenrührer zugegeben und granuliert. Das fertige Granulat wird auf Blechen in einem Trockenschrank bei 50°C vorgetrocknet. Das Granulat wird mittels Frevitt-Sieben (3,15 mm, 2,5 mm, 1,6 mm) gesiebt und im Trockenschrank bis zu einer Feuchte von 1,8% getrocknet. Das getrocknete Granulat kann dann nochmals gesiebt (1 mm) werden. Aus diesem Granulat wird der Plombenkörper gepreßt, verpackt und sterilisiert.

Anstelle der Gelatine als Bindemittel kann pyrogenfreies Polyvinylpyrrolidon verwendet werden. Bei seiner Lösung in toxischem Wasser ist eine Temperaturanwendung nicht erforderlich.

Bei der Herstellung der Plombenkörper können folgende Durchmesser, Gewichte und Gentamycinsulfatgehalte eingehalten werden:

Durchmesser	Gewicht	Gehalt Gentamycinsulfat
7 mm	700 - 750 mg	50 - 100 mg
8 mm	1100 - 1150 mg	50 - 100 mg
9 mm	1250 - 1500 mg	50 - 100 mg
10 mm	1900 - 2000 mg	50 - 100 mg
11 mm	2400 - 2500 mg	100 - 200 mg
12 mm	2850 - 2950 mg	100 - 200 mg
14 mm	4000 - 4500 mg	200 - 300 mg
15 mm	4200 - 4700 mg	200 - 300 mg
18 mm	5300 - 5700 mg	300 - 500 mg
21 mm	7300 - 7600 mg	300 - 500 mg

Die Freisetzung von Gentamycinsulfat in Plombenkörpern wurde in 0,9%iger NaCl-Lösung bei 37°C untersucht. Der untersuchte Plombenkörper wies ein Gewicht von 4500 mg bei einem Gehalt von Gentamycinsulfat von 213 mg auf. Die Freisetzung wurde einmal in Ruhe und zum anderen in Bewegung bei Aufbringung von 50 Schwingungen/min untersucht:

nach x-	Bewe-	Gehalt Genta-	Gehalt Genta-	%
Stunden	gung	mycin	mycinsulfat	
		mg/Stopper	mg/Stopper	
3	-	39,6	47,916	22,496
6	-	79,2	95,832	44,992
24	-	140,0	169,400	79,527
96	-	148,4	179,564	84,299
3	++	40,2	48,642	22,837
6	++	80,4	97,284	45,674
24	++	140,4	169,884	80,524
96	++	148,0	179,080	84,841

* 50 Schwingungen/min

Daraus ist ersichtlich, daß die Bewegung keinen großen Einfluß auf die Freisetzung hat. Die Bewegung des Patienten ist also der Freisetzung weder förderlich noch hinderlich.

Patentansprüche

1. Verwendung eines Plombenkörpers zum Einsetzen in eine Knochenhöhle, insbesondere in den Markraum eines Röhrenknochens, aus resorbierbarem Tricalciumphosphat, einem Bindemittel und Wasser zum temporären Abschießen der Knochenhöhle beim Einsetzen einer einzuzementierenden Prothese.
2. Verwendung eines Plombenkörpers nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Bindemittel Gelatine, Polyvinylpyrrolidon oder ein Polylactid Verwendung findet.
3. Verwendung eines Plombenkörpers nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Plombenkörper zusätzlich ein Antibiotikum aufweist.
4. Verwendung eines Plombenkörpers nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß als Antibiotikum eines aus der Gruppe der Aminoglykoside, insbesondere Gentamycinsulfat, Verwendung findet.
5. Verwendung eines Plombenkörpers nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Tricalciumphosphat in einem Anteil von 80 bis 99%, das Bindemittel in einem Anteil von 18 bis 0,5% und das Wasser in einem Anteil von 2 bis 0,5% vorgesehen sind.
6. Verwendung eines Plombenkörpers nach einem oder mehreren der Ansprüche 3 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Antibiotikum mit einem Anteil im Bereich von 50 bis 500 mg — insbesondere in einem Anteil von etwa 100 bis 300 mg — im Plombenkörper vorgesehen ist.

BEST AVAILABLE COPY